

5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verabreichung einer
wirksamen Menge von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure oder
eines pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes, einschließlich des
Trihydrats von dem Mononatriumsalz (Alendronat), zur Behandlung von
10 parodontaler Erkrankung bei Säugetieren, einschließlich des Menschen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Die parodontale Erkrankung (Pyorrhoe) umfaßt die Entzündung und
Degeneration des Gewebes, welches die Säugetierzähne umgibt und stützt.
15 Dieses umfaßt die Gingiva, den Alveolarknochen, das parodontale Ligamentum
und Cementum. Die Parodontitis oder der Verlust des stützenden Knochens ist
die letzte Stufe dieser progressiven Störung und ist der Hauptgrund für den
Zahnverlust bei Erwachsenen. Jugendliche erleiden ebenfalls eine Form von
Parodontitis, was zu einem Verlust des alveolaren Knochens und nachfolgend
20 zum Verlust der Zähne führt. Die identifizierten ursächlichen Faktoren für
diese Krankheit umfassen eine schlechte Hygiene, die zur Bildung eines
bakteriellen Plaques führt; Malokklusion, Zahnsteinbildung, Auswirkungen
der Nahrung und fehlerhafte Zahnreparaturen. Die Geschwindigkeit des
Verlustes an Knochensubstanz (Resorption) hängt von der Ernsthaftigkeit der
25 obigen Zustände oder der verursachenden Faktoren ab. Symptome der Paroden-
titis umfassen die Vertiefung der Zahnfleischtaschen zwischen der Gingiva
und den Zähnen; den Verlust der Verbindung des Zahnfleisches mit den
Zähnen; und den Verlust an Knochensubstanz. Mikroben vermehren sich stark
in den ausgesparten Bereichen und beschleunigen das Fortschreiten der
30 Krankheit. Die parodontale zahnärztliche Behandlung bleibt die haupt-
sächliche lindernde Maßnahme dieser Krankheit. Die parodontale zahnärztli-
che Behandlung (Zahnsteinentfernung und Glättung) kann jedoch einen
parodontalen Knochenverlust induzieren oder ist zumindest von einem solchen
begleitet.

35 Antibiotika, adstringierende Mittel und Mundwässer sind nicht
effektiv für eine Langzeitbehandlung einer parodontalen Erkrankung.
Vorsorge zu Hause, die Bürsten, Spülen und Behandlung mit Zahnseide,
verbunden mit Ausschaben und Polieren, umfaßt, hilft, der Krankheit

1 vorzubeugen. Andere Vorsorgebehandlungen umfassen Mundspülungen mit Wasser-
 stoffperoxid (3 Prozent H_2O_2 in warmem Wasser), Carbamidperoxid (Harn-
 stoffwasserstoffperoxid, $CH_6N_2O_3$) wird ebenfalls für die lokale Behandlung
 von kleineren Infektionen und Entzündungen, die durch Parodontitis verur-
 5 sacht werden, verwendet. Penicillin (1000-1500 mg täglich) oder Erythromy-
 cin können verwendet werden, wenn ernsthafte orale Anzeichen oder Symptome
 vorhanden sind.

Ein zusätzlicher Weg zu der Behandlung von parodontaler Erkrankung
 umfaßt die Verwendung von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Mitteln,
 10 um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Gemäß US-A-4.677.132 ist
 es bekannt, daß das analgetische und antiinflammatorische Mittel Etodolac
 auch die Knochenresorption und den Knochenverlust, der mit einer
 parodontalen Erkrankung verbunden ist, hemmen kann. Etodolac ist ein
 substituiertes Pyrano[3,4-b]indolderivat. US-A-4.440.779 beschreibt die
 15 Verwendung neuer tricyclischer analgetischer und antiinflammatorischer
 Mittel, die für die Behandlung von Fieber, Schmerzen und entzündlichen
 Zuständen im Zusammenhang mit Arthritis, Spondylitis, Gicht, Dysmenorrhoea,
 Störungen in den oberen Atemwegen und parodontalen Erkrankungen verwendbar
 sind.

20 Die Verwendung einer Anzahl von Bisphosphonsäurederivaten bei der
 Behandlung eines weiten Bereichs von Störungen des Calciummetabolismus
 einschließlich Parodontitis ist bekannt. EP-A-320 455 beschreibt, daß die
 Verwendung von N-Aralkylamino-1-hydroxyalkan-1,1-diphosphonsäurederivaten
 bei der Behandlung von gleichzeitig inflammatorischen und degenerativen
 25 Krankheiten, Osteoporose, Parodontitis und Hyperthyreodismus von Nutzen
 ist. EP-A-317 505 beschreibt, daß die Verwendung von 1-Hydroxyalkan-1,1-
 diphosphonsäurederivaten mit Azabicycloalkylsubstitutionen für die
 Behandlung von Störungen des Calcium-metabolismus von Nutzen ist. Die
 erwähnten speziellen Krankheiten umfassen Osteoporose, Hyperparathyreo-
 30 dismus, Parodontitis, Arthritis, Neuritis, Bursitis, Tendinitis,
 Fibrodysplasia, Arteriosklerose, Paget-Syndrom und Osteodystrophia fibrosa.
 Die Australische Patentanmeldung No. 8781-453-A beschreibt, daß die
 Verwendung von 2-Heteroarylethan-1,1-diphosphonsäuren bei die Behandlung
 von Störungen des Calciummetabolismus von Nutzen ist. EP-A-274 346
 35 beschreibt die Verwendung von 1-Aza-heterocycloaminomethyl-1,1-diphosphon-
 säurederivaten zur Behandlung der gleichen Störungen. EP-A-272 208
 beschreibt, daß azacycloalkylsubstituierte 1-Hydroxyalkan-1,1-diphosphon-

1 säureverbindungen ebenfalls verwendbar sind. EP-A-320 118 beschreibt die Verwendung von phosphorhaltigen Peptiden, die als Collagenaseinhibitoren brauchbar sind, und verweist auf parodontale Erkrankungen.

5 Es ist bekannt, wie oben angeregt wurde, daß die Knochenresorption effektiv mit einer Anzahl von Bisphosphonsäurederivaten behandelt werden kann. US-A-4.621.077('077) beschreibt die Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure ("ABP") bei der Behandlung von Knochenschwund, der bei verschiedenen Knochenerkrankungen auftritt. Das '077-Patent beschreibt, daß die beanspruchte Bisphosphonsäure und ihr Salz
10 eine Hemmwirkung auf die Knochenreabsorption aufweist. Andere Phosphonatderivate wurden zur Behandlung der Knochenresorption verwendet. US-A-5.002.937 beschreibt neue Diphosphonsäureverbindungen, die zur Behandlung von Störungen des Calciummetabolismus verwendbar sind. Das '937-Patent beansprucht Aminoalkan-1,1-diphosphonsäuren, in denen die Alkylkette durch
15 ein Sauerstoffatom (eine Etherbindung) unterbrochen ist. EP-A-04 49 405 beschreibt in breitem Umfang die Verwendung von Diphosphonsäuren zur Behandlung von Störungen des Calciummetabolismus. Insbesondere beschreibt diese Europäische Anmeldung die Verwendung des Calciumsalzes von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure bei der Behandlung einer großen Zahl
20 von Knochenerkrankungen einschließlich parodontaler Erkrankung und Schwund des Alveolarfortsatzes. Die gleiche Anmeldung lehrt, daß diese Störungen die Verwendung von Verbindungen erfordern, welche langsam ABP freisetzen. US-A-4.990.503 und US-A-4.973.576 beschreiben neue heterocyclische Bisphosphonsäurederivate, die potente Inhibitoren der Knochenresorption sind.
25 Diese Veröffentlichung weist auch darauf hin, daß die Wirkungen der Bisphosphonate variabel sind und daß mit voneinander verschiedenen Bisphosphonaten entgegengesetzte Wirkungen oder mit identischen Bisphosphonaten bei verschiedenen Konzentrationen verschiedene biologische Reaktionen hervorgerufen werden können. Fleish, H. Clin. Ortop., 217, 72-78 (1987).
30 US-A-3.962.432, ausgegeben am 8. Juni 1976, beschreibt die Verwendung von 3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonsäure bei der Bekämpfung von Zahnstein. US-A-4.446.052 beschreibt die Verwendung eines Calciumsalzes eines 1-Hydroxy-3-aminopropan-1,1-diphosphonsäurederivats für die Behandlung von Zahnstein und Plaques. US-A-4.877.603 lehrt die Verwen-
35 dung von geminalen Diphosphonatpolymeren bei der Behandlung von Plaques. Verschiedene andere Patente beschreiben die Verwendung von Phosphonaten als Antigingivitis-mittel. Diese schließen US-A-3.429.963, US-A-4.102.993, US-A-

1 4.042.679, US-A-4.100.270, US-A-4.098.880, US-A-4.123.512 und US-A-
4.138.477 ein. Parodontale Zerstörung bei Reissratten kann durch Bisphospho-
nate gehemmt werden. Fleish, H. Clin. Orthop., 217, 72-78 (1987).

5 US-A-4.711.880 und US-A-4.639.338 beschreiben die Herstellung von
3-Amino-1-hydroxypropan-1,1-diphosphonat-pentahydrat.

Die Patendliteratur beschreibt auch die Verwendung von Mitteln,
die in vivo die Apposition neuer Knochen induzieren. US-A-4.816.437
beschreibt ein α_2 HS-Glycoprotein, das eine Knochenapposition an einer
besonders schadhaften Stelle induziert. Biphosphonate wurden verwendet, um
10 die Mineralisierung der Zähne zu ändern. Beispielsweise wird die Ablagerung
von Mineralkristalliten in neu gebildetem Dentin durch 1-Hydroxy-ethyliden-
1,1-bisphosphonat gehemmt. W. Beertsen, A. Neihof, V. Everts, American
J.Anat. 174, 83-103 (1985). Diese Verbindungen können auch die Kollagenfi-
brillogenese beeinflussen, A. Larsson, Calcif. Tissue Res. 16, 109-127
15 (1974); Y. Ogawa, Y. Adachi, S. Hong, T. Yagi, Calcif. Tissue Internat.,
44, 46-60 (1989). Die ultrastrukturellen Effekte der Diphosphonate auf das
Zahnemail wurden ebenfalls untersucht. J.W. Simmelink, Adv. Dental Res. 1,
356-365 (1987). Die Behandlung der parodontalen Erkrankung mit antiin-
flammatorischen Mitteln und mit Antibiotika hemmt nur teilweise das
20 Fortschreiten der Parodontitis.

Die parodontale Erkrankung und die Parodontitis, wie sie sich von
anderen Störungen des Knochenschwunds oder des Calciummetabolismus unter-
scheiden, und der begleitende Schwund des Alveolarfortsatzes wird durch
eine aggressive bakterielle und mikrobielle Steigerung verursacht. Es wird
25 allgemein angenommen, daß Plaque-Mikroorganismen und die von ihnen produ-
zierten Produkte in erster Linie für die parodontale Erkrankung verant-
wortlich sind. Riviere et al., Infection and Immunity, 59(10), 3377-3380
(1991). Spirochäten (spiralförmige Bakterien ohne Flagellen) sind die
hauptsächlichen mikrobiellen Komponenten von dentalem Plaque. Verschiedene
30 andere Bakterientypen können auch am Fortschreiten der parodontalen
Erkrankung beteiligt sein, einschließlich Bacteroides melaninogenicus
(Prevotella melaninogenica), Prevotella denticola, Prevotella loescheii,
Bacteroides macacae, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia,
Actinobacillus actinomycetemcomitans, Eikenella corrodens und Wolinella
35 recta. Ebersole et al., Infection and Immunity, 59(10), 3351-3359 (1991).
Es wurde gefunden, daß die aktive Immunisierung mit zwei gut etablierten
Gliedern der periodontopathischen Mikrobioten, P. gingivalis und P.

1 intermedia, als mögliche alternative Behandlung eine signifikante
 Immunantwort induzieren, die resultierenden Antikörper verhindern jedoch
 nicht einen Schwund des Alveolarfortsatzes. Ebersole et al., Infection and
 Immunity, 59(10), 3351-3359 (1991). Die parodontale Erkrankung ist eine
 5 universale Erkrankung, die über 95 Prozent der Weltbevölkerung befallen
 kann. S. Cripps, "Periodontal Disease: Recognition, Interception and
 Prevention", Quintessence Publishing Co. (1984). Es besteht daher eine
 signifikante Notwendigkeit für eine effektive Behandlung des von fortge-
 schrittener Parodontitis begleiteten Schwunds des Alveolarfortsatzes. Es
 10 besteht eine zusätzliche Notwendigkeit für eine adäquate Zusatztherapie, um
 den Knochenschwund im Zusammenhang mit zahnärztlicher Behandlung zu verhin-
 dern oder zu behandeln. Die hier beanspruchte Erfindung kann vorteilhaft
 als eine Zusatztherapie in Verbindung mit einer zahnärztlichen Parodonti-
 tis-Behandlung oder nach einer solchen verwendet werden, um den Schwund des
 15 Alveolarfortsatzes zu behandeln. Ein Ziel der vorliegenden Erfindung ist
 es, eine pharmazeutisch wirksame Menge von ABP oder ein pharmazeutisch
 annehmbares Natriumsalz hiervon, wie Alendronat, mit bekannten antiin-
 flammatorischen Mitteln (z.B. mit dem analgetisch und antiinflammatorisch
 wirkenden Mittel, das im US-A-4.677.132 beschrieben wird, oder jenem, das
 20 in US-A-4.440.779 beschrieben wird) oder mit bekannten antimikrobiellen
 Mitteln (z.B. mit Penicillin oder Erythromycin) zu kombinieren, um das
 allgemeine Fortschreiten der parodontalen Erkrankung zu behandeln.
 Alternativ kann ABP oder sein pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz, wie
 Alendronat, getrennt und/oder gleichzeitig mit antimikrobiellen und/oder
 25 antiinflammatorischen Mitteln verwendet werden, um die parodontale
 Erkrankung zu verhindern, zu hemmen und zu behandeln.

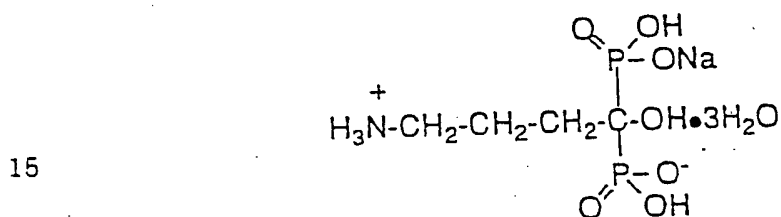
ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Behandlung der
 30 parodontalen Erkrankung durch Verabreichung einer wirksamen Menge von 4-
 Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure oder eines pharmazeutisch
 annehmbaren Natriumsalzes, wie das Mononatriumsalz-trihydrat, an Säugetiere,
 einschließlich des Menschen, zur Verfügung. Außerdem kann die
 beanspruchte Erfindung als Zusatztherapie zu der zahnärztlichen Parodonti-
 35 tis-Behandlung verwendet werden, um den Knochenschwund, der die zahnärztliche
 Manipulation begleitet, zu verhindern und zu behandeln. Es ist ein
 weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, eine wirksame Menge von ABP oder

1 seines pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes, wie Alendronat, in
 Kombination mit einem antiinflammatorischen Mittel (Mitteln) oder einem
 antimikrobiellen Mittel zu verwenden, um den Schwund des Alveolarfortsatzes
 und die Entzündung, die das Fortschreiten der parodontalen Erkrankung
 5 begleiten, zu behandeln und zu verhindern.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer wirksamen
 Menge von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure oder eines
 10 pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes, wie das Mononatriumsalz-trihydrat
 (Alendronat):



bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung parodontaler
 Erkrankung bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, zur Verfügung.

20 ABP oder Alendronat kann gemäß dem Verfahren hergestellt werden,
 das im US-A-5.019.651 beschrieben wird. Ein nicht humanes Primatensystem
 wurde als Modellsystem ausgewählt, um die Wirkungen von Alendronat bei der
 Behandlung und Vorbeugung der parodontalen Erkrankung zu untersuchen. Diese
 Primatenmodelle werden lieber als die Rattenmodelle in weitem Umfang
 25 verwendet, um die parodontale Erkrankung zu untersuchen. Parodontitis wird
 bei Cynomolgusaffen induziert und erzeugt im allgemeinen ein reproduzier-
 bares Muster des Fortschreitens der Krankheit. In der Fachwelt ist es
 wohlbekannt, daß dieses Modellsystem in klinischer, histologischer, mikro-
 biologischer und immunologischer Hinsicht erwachsene Menschen nachbildet
 30 oder auf diese angewendet wird. In der Tat haben mikrobielle Wirkungsquer-
 schnittsuntersuchungen eine festbegründete Wechselbeziehung zwischen der
 durch Ligatur induzierten Parodontitis bei dem nicht humanen Primatenmodell
 (Nhp) und der humanen Parodontitis etabliert. Ebersole et al., Infection
 and Immunity, 59(10), 3351 (1991); Goodson et al., J. Clin. Periodontol.
 35 57, 347-353 (1982); Haffajee et al., J. Clin. Periodontol. 10, 298-310
 (1983); Holt et al., Science 239, 55-57 (1988); und Nalbandian et al., J.
 Periodontal Res. 20, 154-164 (1987). Siehe auch Kiel et al., J. Periodontal

- 1 Res. 18, 200-211 (1983); Kornman et al., J. Periodontal Res. 16, 363-371
(1981); Manti et al., Infection and Immunity 45, 172-179 (1984); McArthur
et al., Infection and Immunity 57, 2313-2317 (1989); Nisengard et al.,
5 Immunol. Invest., 18, 225-237 (1989) und Slots et al., Infection and
Immunity 23, 260-269 (1979). Der Eichhörnchenaffe (*Saimiri sciureus*) wurde
auch als Nhp-Modellsystem für die Parodontitis beim Menschen verwendet.
Beem et al., Infection and Immunity 59(11), 4034-4041 (1991). Eine
kontrollierte Untersuchung an Primaten erläutern die vorliegende Erfindung
durch Beispiele.
- 10 Zusätzlich erläutern klinische Untersuchungen an Menschen die
einmaligen Vorteile der beanspruchten Erfindung. Placebokontrollierte
parallele Doppelblindversuche unter Verwendung von 20 Patienten pro
Behandlungsgruppe wurden durchgeführt. 20 mg Alendronat (oder Placebo)
können einmal täglich über 6 Monate Patienten gegeben werden, welche einen
15 Schwund des Alveolarfortsatzes von 30-50% zeigten und Zahntaschen mit einer
Tiefe von mindestens 5 mm aufwiesen. Eine orale Verabreichung von zweiein-
halb (2,5) bis achtzig (80) mg täglich über 3 bis 6 Monate oder länger
können effektiv die parodontale Erkrankung (Parodontitis) und den Schwund
des Alveolarfortsatzes behandeln. Die Effektivität wird durch Untersuchung
20 der Höhe des Alveolarfortsatzes (dentales Röntgen), der Knochendichte
(computergestützte Radiographie) und anderer Faktoren einschließlich der
Gingivaentzündung, Ablagerungen von Plaques, der Sondierungstiefen und des
Niveaus der Befestigung gemessen.
- Zuerst wird die Herstellung von ABP oder Alendronat beschrieben,
25 gefolgt von der detaillierten Beschreibung der Behandlung der parodontalen
Erkrankung bei Säugetieren (Affen) mit Alendronat. Alendronat kann ohne
weiteres mit bekannten antiinflammatorischen Mitteln oder bekannten
Antibiotika kombiniert werden, um das gesamte Fortschreiten der
parodontalen Erkrankung zu behandeln und ihm vorzubeugen. Diese
30 antiinflammatorischen Mittel können aus Verbindungen, wie sie im US-A-
4.677.132 oder im US-A-4.440.779 beschrieben sind, oder aus anderen
geeigneten antiinflammatorischen Mitteln ausgewählt werden. Die Antibiotika
können aus Penicillin (1000 bis 1500 mg/Tag) oder Erythromycin oder aus
anderen geeigneten Antibiotika ausgewählt werden. ABP oder ein
35 pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz wie Alendronat kann gesondert in
einer geeigneten Dosis von 25-50 mg täglich oder von 5-40 mg täglich
gegeben werden, um den Parodontitis begleitenden Schwund des Alveolar-

1 fortsatzes zu behandeln. Zusätzlich können ABP oder Alendronat in einer
pharmazeutisch wirksamen Form und Menge gesondert oder gleichzeitig mit
einem bekannten antiinflammatorischen Mittel oder mit einem Antibiotikum
gegeben werden.

5 Mit der Bezeichnung "pharmazeutisch wirksame Menge" soll die Menge
eines Arzneimittels oder pharmazeutischen Mittels gemeint sein, welche das
biologische oder medizinische Ansprechen eines Gewebes, Systems oder Tieres
hervorrufen, das von einem Forscher oder Kliniker gesucht wird. Die Verbin-
dungen, welche in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, können in
10 solchen oralen Dosisformen wie Tabletten, Kapseln (von denen jede Formulie-
rungen mit verzögerter oder geregelter Freigabe mit umfaßt), Pillen,
Pulvern, Granulaten, Elixieren, Pasten, Tinkturen, Suspensionen, Sirupe und
Emulsionen verabreicht werden. In der gleichen Weise können sie auch in
intravenöser (Bolus oder Infusion), intraperitonealer, subkutaner oder
15 intramuskulärer Form verabreicht werden, wobei jeweils Formen verwendet
werden, die den Fachleuten auf dem parodontalen und pharmazeutischen Gebiet
wohlbekannt sind. Eine wirksame, aber untoxische Menge der gewünschten
Verbindung kann als Mittel gegen den Schwund des Alveolarfortsatzes
verwendet werden.

20 Die Therapievorschrift der verwendeten Dosis wird in Überein-
stimmung mit einer Anzahl von Faktoren ausgewählt, einschließlich des Typs,
der Art, des Alters, des Gewichts, des Geschlechts und des medizinischen
Zustands des Patienten; der Schwere des zu behandelnden Zustands; des
Verabreichungsweges; der Nieren- und Leberfunktion des Patienten; und der
25 verwendeten speziellen Verbindung oder des Salzes hiervon. Ein Arzt,
Zahnarzt oder Tierarzt mit dem normalen Fachwissen kann leicht die wirksame
Menge des Arzneimittels, die erforderlich ist, um dem Fortschreiten der
parodontalen Erkrankung vorzubeugen, ihm entgegenzuwirken und es zum Stehen
zu bringen, bestimmen und verschreiben.

30 Die oralen Dosierungen der vorliegenden Erfindung werden, wenn sie
für die angegebenen Wirkungen verwendet werden, im Bereich zwischen 0,01 mg
pro kg Körpergewicht pro Tag (mg/kg/Tag) bis etwa 1,0 mg/kg/Tag liegen.
Bevorzugte Dosierungen bei Säugetieren können im Bereich von 0,01 mg/kg bis
0,8 mg/kg/Tag liegen. Die am meisten bevorzugten oralen Dosierungen beim
35 Menschen können im Bereich von täglichen Gesamtdosierungen von 2,5-50 mg/
Tag über den effektiven Behandlungszeitraum liegen. Orale Dosierungen
können bis zu 80 mg/Tag verabreicht werden. Intravenöse Injektionen oder

1 Dosierungen von 0,005 bis 0,40 mg/kg können ebenfalls in einer bevorzugten
Weise in zweiwöchigen Intervallen verabreicht werden. Die Verbindungen der
Erfindung können in einer einzigen Tagesdosis oder in aufgeteilten Dosen
verabreicht werden.

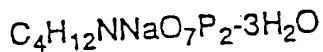
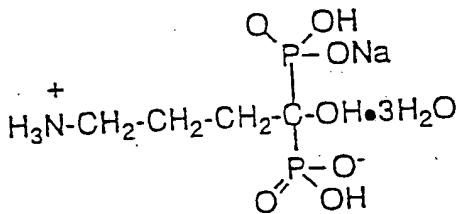
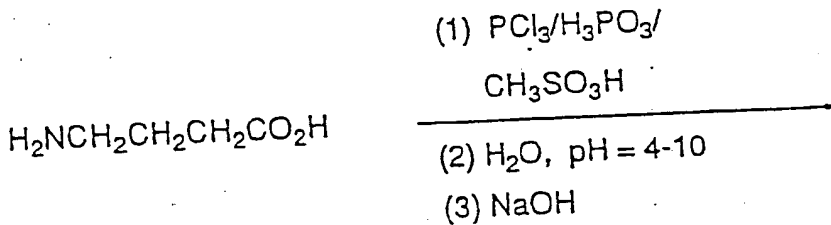
5 Gemäß der vorliegenden Erfindung können die hier beschriebenen
Bisphosphonatverbindungen den Hauptwirkstoff bilden. Wenn eine Kombination
des Bisphosphonats und eines antiinflammatorischen Mittels oder eines
antibiotischen Mittels verwendet wird, dann sind die Bisphosphonate die
Hauptwirkstoffe und die anderen Komponenten der Kombination sind die
10 Nebenwirkstoffe. Diese Verbindungen werden in typischer Weise gemischt mit
geeigneten pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, Exzipientien oder Trägern
(hier zusammengefaßt als "Träger" bezeichnet) verabreicht, die in
geeigneter Weise im Hinblick auf die beabsichtigte Verabreichungsform
ausgewählt werden, das heißt orale Tabletten, Kapseln, Elixiere, Sirupe und
15 dergleichen, und die im Einklang mit der konventionellen pharmazeutischen
Praxis sind.

Beispielsweise kann die Wirkstoffkomponente für eine orale
Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel mit einem oralen, untoxi-
schen, pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger, wie Lactose, Stärke,
20 Saccharose, Glucose, Methylcellulose, Magnesiumstearat, Mannit, Sorbit und
dergleichen kombiniert werden; für eine orale Verabreichung in flüssiger
Form kann die orale Arzneimittelkomponente mit einem beliebigen oralen,
untoxischen, pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger wie Ethanol,
Glycerin, Wasser und dergleichen kombiniert werden. Außerdem können
25 gewünschtenfalls oder erforderlichenfalls geeignete Bindemittel, Gleit-
mittel, den Zerfall beschleunigende Mittel und färbende Mittel ebenfalls in
die Mischung des Wirkstoffs (der Wirkstoffe) und der inerten Trägermateri-
alien inkorporiert werden. Geeignete Bindemittel können Stärke, Gelatine,
natürliche Zucker wie Glucose oder β -Lactose, Maissüßungsmittel, natürliche
30 oder synthetische Gummis wie Gummiarabicum, Traganth oder Natriumalginat,
Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Wachse und dergleichen umfassen.
Die in diesen Dosierungsformen verwendeten Gleitmittel umfassen Natrium-
oleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat,
Natriumchlorid und dergleichen. Den Zerfall beschleunigende Mittel
35 umfassen, ohne sie zu begrenzen, Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit,
Xanthangummi und dergleichen.

1 Die Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet
werden, können auch mit löslichen Polymeren als dem Ziel anpaßbare Arznei-
mittelträger gekuppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon,
ein Pyrancopolymer, Polyhydroxypropyl-methacrylamid und dergleichen
5 umfassen.

SYNTHESE VON ABP UND ALENDRONAT

ABP oder Alendronat können durch Bisphosphorylierung einer Aminoalkancarbonsäure mit phosphorylierenden Reaktionspartner in Gegenwart von Methansulfonsäure, anschließendes Abbrechen der Reaktion mit einer wäßrigen Hydrolysemischung, Aufrechterhalten des pH-Wertes bei 4 bis 10, Hydrolysieren der phosphorhaltigen Zwischenprodukte, die in der abgebrochenen Reaktion erhalten wurden, und Gewinnen der 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (ABP) oder der verschiedenen Salze hergestellt werden. Die Reaktion wird schematisch im Schema 1 folgendermaßen dargestellt:



Schema 1

35 Verschiedene Alternativen für die Herstellung von Alendronat werden im US-A-5.019.651 zur Verfügung gestellt. Das Beispiel 1 erläutereine Synthese von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (ABP) und des Trihydrats von deren Mononatriumsalz.

1

BEISPIEL 1

Herstellung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure (ABP) und des Trihydrats von deren Mononatriumsalz

Bisphosphon-Reaktionsphase

5

10

15

Ein 250-ml-Kolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Thermoelement, einem Zugabetrichter und einem Rückflußkühler, durch den eine Kochsalzlösung von -20°C zirkulierte, ausgerüstet. Das System war mit einem alkalischen Gaswäscher verbunden, der einen Rückwärtsdruck von 0,5-1 psig auf das System ausübte. Das System wurde mit Stickstoff gespült und mit 20 g (0,19 M) Aminobuttersäure, 160 ml Methansulfonsäure und mit 32 g (0,39 M) Phosphonsäure versetzt. Für Verfahren in größerem Maßstab kann die Methansulfonsäure zuerst eingefüllt werden, gefolgt von der 4-Aminobuttersäure und der Phosphonsäure. Beim Mischen stieg die Reaktionstemperatur durch die Neutralisationswärme und die Lösungswärme auf 75°C. Die Suspension ließ man 15 Minuten bei 70-75°C altern, dann wurde sie auf 35°C abgekühlt und Phosphortrichlorid (PCl_3), 80 ml (0,92 M), wurde vorsichtig innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 65°C erhitzt, und die Reaktion wurde über 5 Stunden laufen gelassen.

Abbrechen; Hydrolyse

20

25

Die Reaktion wurde im Laufe von 35 Minuten durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 10 g Na_2HPO_4 in einem Liter Wasser bei pH 7,0 abgebrochen. Der pH-Wert der Quenchlösung wurde durch gleichzeitige Zugabe von 25%igem Natriumhydroxid auf 6,0 bis 7,0 und durch Eiskühlung unter 25°C gehalten. Wenn das Abbrechen der Reaktion beendet war, wurde der pH-Wert auf 7,0 eingestellt und die Lösung durch Destillation unter Atmosphärendruck (100-104°C) innerhalb von 3 Stunden auf 1080 ml eingeengt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktionslösung in 2 Teile, A und B, unterteilt.

30

A, 630 ml enthaltend, wurde nach Einstellen des pH-Wertes auf 4,3 weiter auf 450 ml eingeengt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur altern gelassen, während welcher Zeit das Produkt auskristallisierte. Die Suspension wurde bei 0°C 2 Stunden altern gelassen, dann filtriert, mit 100 ml kaltem Wasser, 100 ml von 1:1 Wasser/Ethanol und mit 100 ml 100%igem Ethanol gewaschen und getrocknet, 20,5 g wurden erhalten (56% Ausbeute).

35

B, 450 ml enthaltend, wurde weitere 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bevor der pH-Wert auf 4,3 eingestellt wurde, und auf 300 ml eingeengt. Das Produkt wurde wie oben isoliert und lieferte 16,5 g von ABP (63% Ausbeute). Dieses Beispiel erläutert eine Synthese von Alendronat,

- 1 welche die Bildung von ABP-Dimeren und Phosphonaten minimiert, die
 schwieriger zu hydrolysieren sind und daher längere Hydrolysenzeiten
 erfordern. Die auf diese Weise hergestellte Verbindung kann dann zur
 Behandlung der parodontalen Erkrankung verwendet werden.

5 IN VIVO UNTERSUCHUNG

- 27 erwachsene Cynomolgusaffen (*Macaca fascicularis*) mit intakten
 Zahnformeln wurden von einem gewerblichen Lieferanten (Hazelton Research
 Animals, Inc.) oder von den eigenen Tieren erhalten und auf ein Futter mit
 leichter Diät gesetzt. Die Tiere wurden über einen Zeitraum von 8 Wochen in
 10 Quarantäne gehalten, um die systemische Gesundheit sicherzustellen. Nach
 diesem Zeitraum wurden die Tiere untersucht, um grundlegende Angaben wie
 Plaqueindex, Gingivaindex, Messungen der Zahntaschen und intraorale Radio-
 gramme zu erhalten. Die Methode zum Erhalten eines Plaqueindex wird bei
 Larsson, Calcif. Tissue Res. 16, 109-127 (1974), beschrieben. Die Methode
 15 zum Erhalten eines Gingivaindex wird bei Ogawa et al., Calcif. Tissue
 Internat., 44, 46-60 (1989) beschrieben. Die Taschentiefe wird vom Rand der
 Gingiva zu der Basis der Tasche durch den gleichen Prüfer gemessen, um die
 Kontinuität sicherzustellen. Eine parodontale Michigansonde wurde
 verwendet, um diese Analyse durchzuführen.

- 20 Eine standardisierte radiographische Arbeitsweise, welche nach Maß
 angefertigte Acrylokkusions-Registrierungen verwendete, lieferte die
 intraoralen Radiogramme, die für die vorliegenden Erfindung verwendet
 wurden. Diese Arbeitsweise wird bei J.W. Simmelink, Adv. Dental Res. 1,
 356-365 (1987) beschrieben. Die radiographische Methode erforderte eine
 25 Modifikation des einen Strahl lenkenden, das Feld begrenzenden intraoralen
 Geräts, um wiederholbare eingeblendete radiographische Bilder herzustellen.
 Die erhaltenen Radiogramme wurden dann auf quantitative Änderungen der
 Knochendichte unter Verwendung eines computergestützten densitometrischen
 Analysensystems (CADIA) analysiert. Diese computergestützte Methode wird be
 30 A. Jung et al., Cancer 48, 1922-1925 (1985) beschrieben. Dieses System
 bestimmt objektiv die Knochendichte. Der Systemoperator gibt die Meßdaten
 der Filmanordnung ein und drückt die Änderung der Knochendichte in CADIA-
 Einheiten aus. Die letzteren sind eine Funktion der Größe der Änderung der
 Knochendichte und des Bereichs dieser Änderung. Steffensen et al.
 35 beschreibt dieses Verfahren. J. Periodont. Res. 26, 107-113 (1991). In der
 Fachwelt ist von dieser radiographischen Methode wohlbekannt, daß sie genau

1 die Abnahme der Knochendichte mißt. Siehe z.B. Ebersole et al., Infection and Immunity, 59(11), 3351-3359 (1991).

Die Wirkung auf die mandibularen Molare wurde klinisch untersucht. 6 Stellen pro Zahn wurden für die klinische Sondierung der Taschentiefe
5 markiert. 4 Stellen pro Zahn wurden für GI. und PII. markiert. Die experimentellen Stellen waren auf die Mandibula beschränkt, da die Standardradiogramme nicht leicht in der Maxilla verwendbar sind.

Die erwachsenen Cynomolgusaffen wurden in drei Gruppen geteilt, um eines von drei Mitteln zur Behandlung zu erhalten. Zwei Konzentrationen von
10 Alendronat und ein Kochsalzplacebo wurden verabreicht. Die verabreichten Konzentrationen betrugen 0,05 mg/kg bis 0,25 mg/kg. Die Konzentrationen wurden hergestellt, bevor das Arzneimittel zur Behandlung verabreicht wurde. Die beiden Konzentrationen von Alendronat und das Kochsalzplacebo wurden (intravenös) in die Vena saphena des Unterschenkels jede zweite
15 Woche (mit einem zweiwöchigen Zeitabstand) über einen Zeitraum von 16 Wochen injiziert. Die Affen wurden mit Ketamin (10 mg/kg) und Acepromazin (0,5 mg/kg) für jede Injektionsbehandlung und während der klinischen und radiographischen Untersuchungen anästhesiert.

Eine Woche, nachdem die Verbindungen zur Behandlung verabreicht
20 worden waren, wurden die mandibularen rechten Molaren und die Prämolaren mit 3-0 Seidensuturen an der Cementum-Email-Grenzfläche ligiert, um eine Parodontitis einzuleiten. Zwei Wochen später wurden die ligierten Zähne vorsätzlich mit Porphyromonas gingivalis, erhalten von Cynomolgusaffen, infiziert. Diese Bakterienkolonien wurden von der Oberfläche des
25 Kulturmediums mit einem sterilen Schaber abgeschabt und auf die Ligaturen aufgebracht. Diese Arbeitsweise wurde 2 Wochen später wiederholt. Der Zweck dieser Behandlung war es, eine ernsthafte ethologische Störung im Parodontium zu induzieren und sicherzustellen. Es ist erforderlich, die Tiere auf einer Routinebasis (wöchentlich) zu untersuchen, um die
30 Ligaturen, falls erforderlich, zu ersetzen.

Das Fortschreiten der parodontalen Erkrankung wurde durch klinische Messungen und Radiogramme überwacht. Diese Experimente wurden 8 und 16 Wochen nach Anbringen der Ligatur wiederholt, um die Wirkung der verschiedenen Konzentrationen von Alendronat und des Kochsalzplacebos zu
35 bestimmen. Die folgende Tabelle I liefert eine Übersicht über die experimentellen Arbeitsweisen:

1

TABELLE 1

Experimentelles Protokoll

Zeitdauer in Wochen	-1	0	1	3	5	7	8	9	11	13	15	16
5 Klinisch und radiographisch	X								X			X
Ligaturen angelegt		X										
P. gingivalis				X	X							
Durchgeführte Behandlung	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X

10 Die klinischen Messungen wurden dann statistisch mit dem gepaarten t-Test und mit der Varianzanalyse analysiert. Die radiographischen Meßergebnisse wurden ebenfalls unter Verwendung der Varianzanalyse verglichen. Die Änderung der radiographischen Knochendichte nach Anwendung verschiedener Behandlungen, in CADIA-Einheiten ausgedrückt, wird in den Figuren 1-3
 15 gezeigt. Die Figur 1 zeigt die Wirkung der Ligaturen auf die Abnahme der Dichte bei den Placebotieren.

In der Placebogruppe von 9 Tieren nahm die Knochendichte an 11 von 18 oder 61,1% der interproximalen Stellen der nicht ligierten Zähne während der 16-wöchigen Untersuchungsdauer nicht ab. Als interproximal wird der
 20 Zwischenraum zwischen nebeneinanderliegenden Zähnen definiert. Eine Abnahme der Knochendichte trat bei 16 von 18 Stellen oder 88,9% der ligierten Zähne auf. Dies zeigt die Effektivität und die Reproduzierbarkeit des Modellsystems zur Induzierung der parodontalen Erkrankung und der Abnahme der Knochendichte.

25

BEISPIEL 2

Alendronat wurde in einer Konzentration von 0,05 mg/kg intravenös in die Vena saphena des Unterschenkels einer Gruppe (9 Tiere) von insgesamt 3 Gruppen von Testprimaten injiziert. Die Tiere wurden mit Ketamin (10 mg/
 30 kg) und Acepromazin (0,5 mg/kg) bei jeder Injektion von Alendronat anästhetisiert. Eine Woche später wurden die mandibularen rechten Molaren und die Prämolaren mit 3-0 Seidensuturen an der Cementum-Email-Grenzfläche ligiert, um eine Parodontitis einzuleiten. Zwei Wochen später wurden die ligierten Zähne mit dem Bakterium Porphyromonas gingivalis infiziert, indem das
 35 Kulturmedium mit einem sterilen Schaber abgeschabt und auf die Oberfläche der Ligaturen aufgebracht wurde. Nach zwei weiteren Wochen wurden die Tiere wieder mit dem aktiven Bakterium P. gingivalis versetzt. Die Affen wurden

1 wöchentlich untersucht, und die Ligaturen wurden, falls erforderlich,
 ersetzt. Klinische Untersuchungen und Messungen und Radiogramme wurden 8
 und 16 Wochen nach dem ursprünglichen Anbringen des Ligaments durchgeführt,
 um die Wirkung des Alendronats auf das Fortschreiten der Parodontitis zu
 5 bestimmen. 18 interproximale Stellen (zwei pro Tier) wurden radiographisch
 ausgewertet. Einer ähnlichen Arbeitsweise wurde bei dem Kochsalzplacebo und
 bei dem Alendronat mit einer Konzentration von 0,25 mg/kg gefolgt. Wie die
 Figur 2 zeigt, hatte Alendronat bei einer Konzentration von 0,05 mg/kg eine
 signifikante Wirkung auf den Schwund des Alveolarfortsatzes bei den
 10 infizierten Tieren.

Neun der 18 interproximalen experimentellen Stellen zeigten nach
 der Behandlung mit 0,05 mg/kg Alendronat keine Abnahme der Knochendichte.
 Die Abnahme der Knochendichte bei dieser Gruppe war geringer als bei den
 Placebo- ($p < 0,05$) und den 0,25 mg/kg-Gruppen.

15 Neun Furkationsstellen (1 pro Tier) wurden ebenfalls bei jeder
 Behandlungsgruppe ausgewertet. Eine Furkation ist der anatomische Bereich
 eines mehrwurzeligen Zahns, wo sich die Wurzeln trennen. Wie die Figur 3
 zeigt, laufen die Resultate der Abnahme der Knochendichte (oder deren
 Fehlen) parallel zu jenen der interproximalen Bereiche.

20 Bei 8 der 9 Furkationsstellen in der Gruppe mit einer Konzentra-
 tion von 0,05 mg/kg nahm die Knochendichte nicht ab. Die Placebogruppe und
 diejenige mit einer höheren Konzentration von Alendronat (0,25 mg/kg)
 zeigten eine Abnahme der Knochendichte an den Furkationsstellen. Ähnliche
 Resultate wurden bei einer zweiten Gruppe mit 9 Tieren erhalten. Die
 25 Resultate zeigen, daß Alendronat (0,05 mg/kg in einem Zeitabstand von 2
 Wochen intravenös verabreicht) eine signifikante Hemmwirkung auf den mit
 einem Fortschreiten der Parodontitis und der parodontalen Erkrankung
 verbundenen Knochenverlust aufweist.

Die Verbindungen, welche in der vorliegenden Erfindung offenbart
 30 und gemäß den Verwendungen, die in der vorliegenden Erfindung beansprucht
 werden, benutzt werden, können gemäß der pharmazeutischen Standardpraxis
 verabreicht werden. Typische pharmazeutische Formulierungen und Träger
 können verwendet werden, um die aktive Bisphosphonsäure oder ihr geeig-
 netes Salz oder Hydrat allein oder in Kombination mit bekannten antiin-
 35 flammatorischen Mitteln oder mit bekannten Antibiotika zu verabreichen oder
 abzugeben.

1 Die Verbindungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet
 werden, können oral (0,25-80 mg/Tag oder 0,01 bis 0,8 mg/kg/Tag über 6
 Monate oder länger, wie es erforderlich ist, um die Parodontitis zu
 5 hemmen), intravenös (0,005-0,40 mg/kg) oder topisch (direkt appliziert auf
 einen entzündeten Bereich am Zahn und Zahnfleisch) verabreicht werden, um
 den Schwund des Alveolarfortsatzes, der mit Parodontitis verbunden ist, zu
 behandeln. Die Verbindungen können auch oral in Dosierungen in einem
 Bereich von 0,25-80 mg/Tag ABP und seinen pharmazeutisch annehmbaren
 Natriumsalzen, welche im Blutstrom leicht löslich sind, kombiniert mit
 10 inerten Trägern wie Zuckern (Glucose, Lactose oder Saccharose), Stärke oder
 Stärkederivaten, Cellulose und Cellulosederivaten, typischen Gummis oder
 Gelen, inerten Fettsäuren und deren Salzen oder anderen typischen Trägern
 oder Formulierungen, verabreicht werden.

Die Abgabesysteme können Kapseln mit Deckschicht oder
 15 Brausegranulate für eine Therapie mit oraler Behandlung oder geeignete
 Lösungen für intravenöse Injektionen umfassen. Die Kapselformulierungen
 können zusätzlich zu dem Wirkstoff (den Wirkstoffen) (ABP oder sein
 pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz, wenn es als einziger Wirkstoff
 gegeben wird, oder ABP oder sein pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz in
 20 Kombination mit einem bekannten antiinflammatorischen Mittel und/oder einem
 bekannten Antibiotikum wie Penicillin) Lactose, hydrolysierte Stärke, Talk
 oder Magnesiumstearat in typischen und pharmazeutisch annehmbaren Anteilen
 enthalten. Die Brausegranulate können zusätzlich zu dem Wirkstoff (den
 Wirkstoffen) wasserfreies Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, wasserfreie
 25 Citronensäure, Saccharinnatrium, Saccharose, entwässerten Zitronensaft in
 typischen pharmazeutischen Anteilen enthalten. Formulierungen, die für eine
 intravenöse Abgabe geeignet sind, können den Wirkstoff (die Wirkstoffe) und
 typische puffernde Mittel und Salze, gelöst in der geeigneten Menge einer
 wäßrigen Lösung, enthalten. Beispielsweise können 0,5 mg ABP oder sein
 30 Natriumsalz mit 0,25 mg Natriumhydroxid, 8,4 mg Natriumchlorid kombiniert
 und in 1,0 ml gereinigtem Wasser gelöst werden.

Andere effektive Dosierungen als die oben bekanntgegebenen bevor-
 zugten Dosen können als Folge der Verschiedenheiten des Ansprechens von
 Säugetieren und Menschen, die gegen die parodontale Erkrankung behandelt
 35 werden, anwendbar sein. Ebenso können die beobachteten speziellen pharmako-
 logischen Reaktionen entsprechend dem und abhängig von dem speziellen
 ausgewählten Wirkstoff oder von der Anwesenheit pharmazeutischer Träger,

1 ebenso wie von dem Typ der Formulierung und der verwendeten Verabrei-
chungsweise variieren, und solche erwarteten Variationen oder Unterschiede
in den Ergebnissen werden als übereinstimmend mit den Zielen und der Praxis
der vorliegenden Erfindung angesehen.

5

10

15

20

25

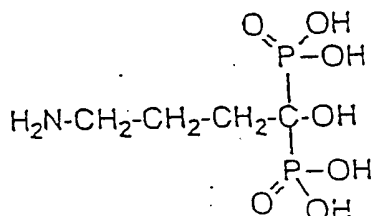
30

35

1 EP 93 900 917.1
Merck & Co., Inc.

PATENTANSPRÜCHE

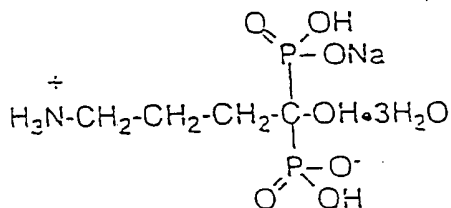
- 5 1. Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure der Formel:



10

oder eines pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes hiervon, bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von parodontaler Erkrankung bei Säugetieren, einschließlich des Menschen.

- 15 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz Alendronat umfaßt:



20

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, worin das hergestellte Arzneimittel für die Verabreichung als orale Dosis im Bereich von 0,25-80 mg/kg/Tag oder in dem Bereich von 0,01 mg/kg/Tag bis 0,8 mg/kg/Tag angepaßt ist.

25

4. Verwendung eines gemäß Anspruch 1 oder 2 hergestellten Arzneimittels, worin das hergestellte Arzneimittel für die Verabreichung als intravenöse Dosis von 0,005 bis 0,40 mg/kg in einem Zeitabstand von 2 Wochen angepaßt ist.

30

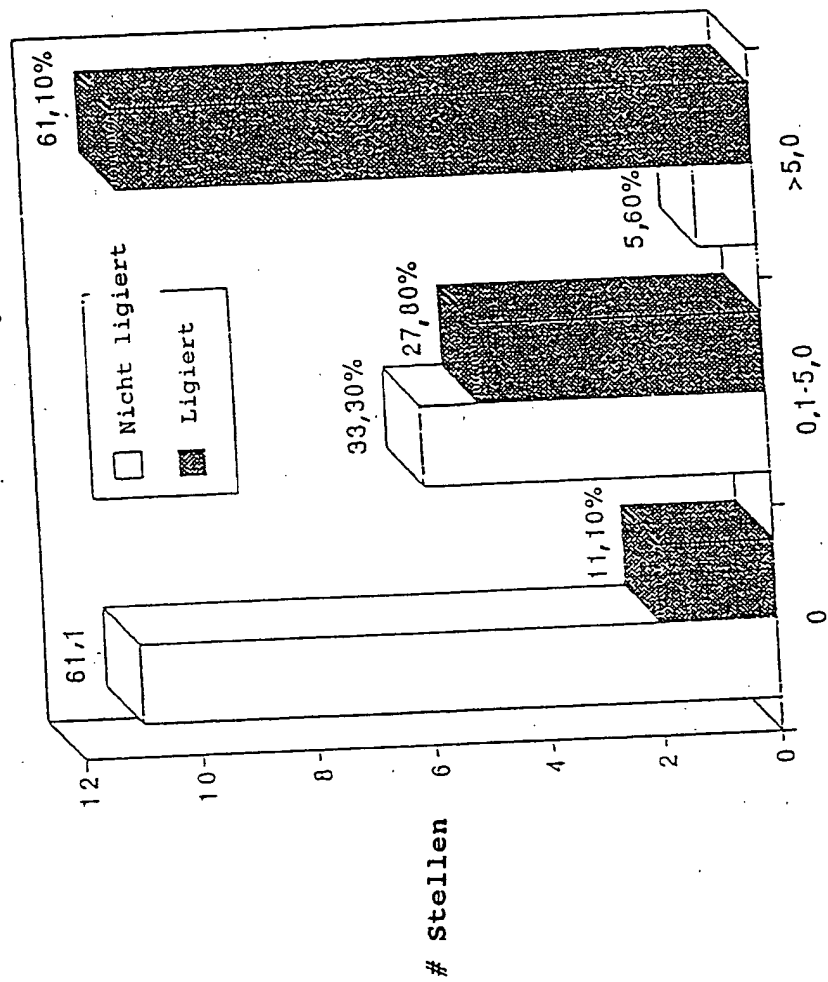
5. Eine Zusammensetzung, enthaltend 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, oder ein pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz hiervon, und ein antiinflammatorisches Mittel, als kombinierte Zubereitung für eine gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Verwendung bei der Behandlung von parodontaler Erkrankung.

35

6. Eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 5, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz Alendronat ist.
7. Eine Zusammensetzung, enthaltend 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure, oder ein pharmazeutisch annehmbares Natriumsalz hiervon,

- 1 und ein antimikrobielles Mittel, als kombinierte Zubereitung für eine
gleichzeitige, getrennte oder aufeinanderfolgende Verwendung bei der
Behandlung von parodontaler Erkrankung.
- 5 8. Eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 7, worin das pharmazeutisch
annehmbare Salz Alendronat ist.
9. Eine Zusammensetzung, enthaltend Alendronat, ein
antiinflammatorisches Mittel und ein antimikrobielles Mittel, als
kombinierte Zubereitung für eine gleichzeitige, getrennte oder
10 aufeinanderfolgende Verwendung bei der Behandlung von parodontaler
Erkrankung.
10. Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure,
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes hiervon, zusammen mit
einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, bei der Herstellung
15 eines Arzneimittels für die Behandlung von parodontaler Erkran-
kung.
11. Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure,
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalzes hiervon, bei der
Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Schwund des Alveo-
20 larfortsatzes bei Säugetieren, einschließlich des Menschen.
12. Verwendung gemäß Anspruch 11, worin das pharmazeutisch
annehmbare Salz Alendronat ist.
13. Verwendung eines gemäß Anspruch 12 hergestellten Arzneimittels,
worin das hergestellte Arzneimittel für die Verabreichung als orale Dosis
25 im Bereich von 0,25-80 mg/kg/Tag oder in dem Bereich von 0,01 mg/kg/Tag bis
0,8 mg/kg/Tag angepaßt ist.
14. Verwendung eines gemäß Anspruch 12 hergestellten Arzneimittels,
worin das hergestellte Arzneimittel für die Verabreichung als intravenöse
Dosis von 0,005 bis 0,40 mg/kg in einem Zeitabstand von 2 Wochen angepaßt
30 ist.
15. Verwendung von Alendronat und einem pharmazeutisch annehmbaren
Träger bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von
Schwund des Alveolarfortsatzes.
16. Verwendung von 4-Amino-1-hydroxybutyliden-1,1-bisphosphonsäure,
35 oder einem pharmazeutisch annehmbaren Natriumsalz hiervon, bei der
Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von parodontaler
Erkrankung, als Zusatztherapie zur parodontalen zahnärztlichen Behandlung,
bei Säugetieren, einschließlich des Menschen.

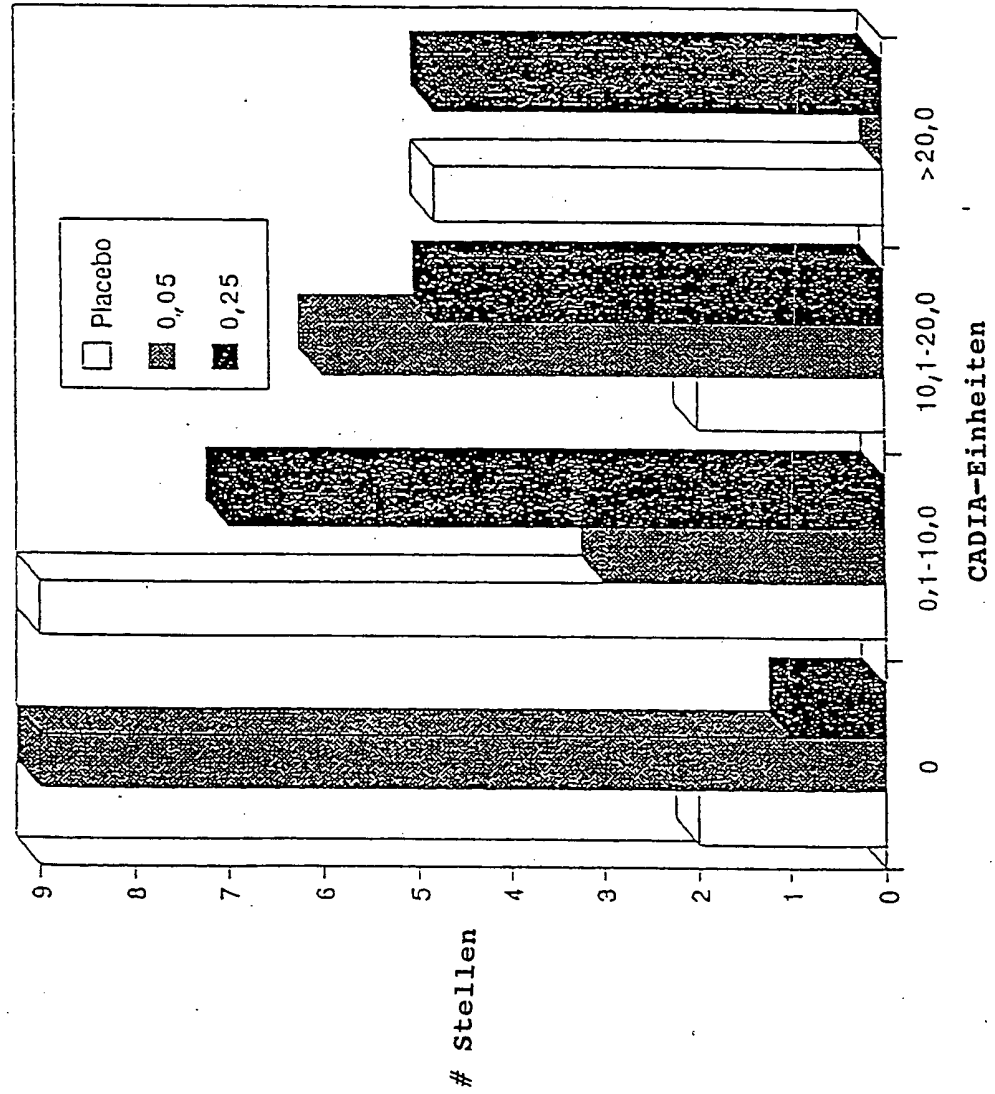
Wirkung der Ligaturen auf die
Abnahme der Dichte
Placebotiere



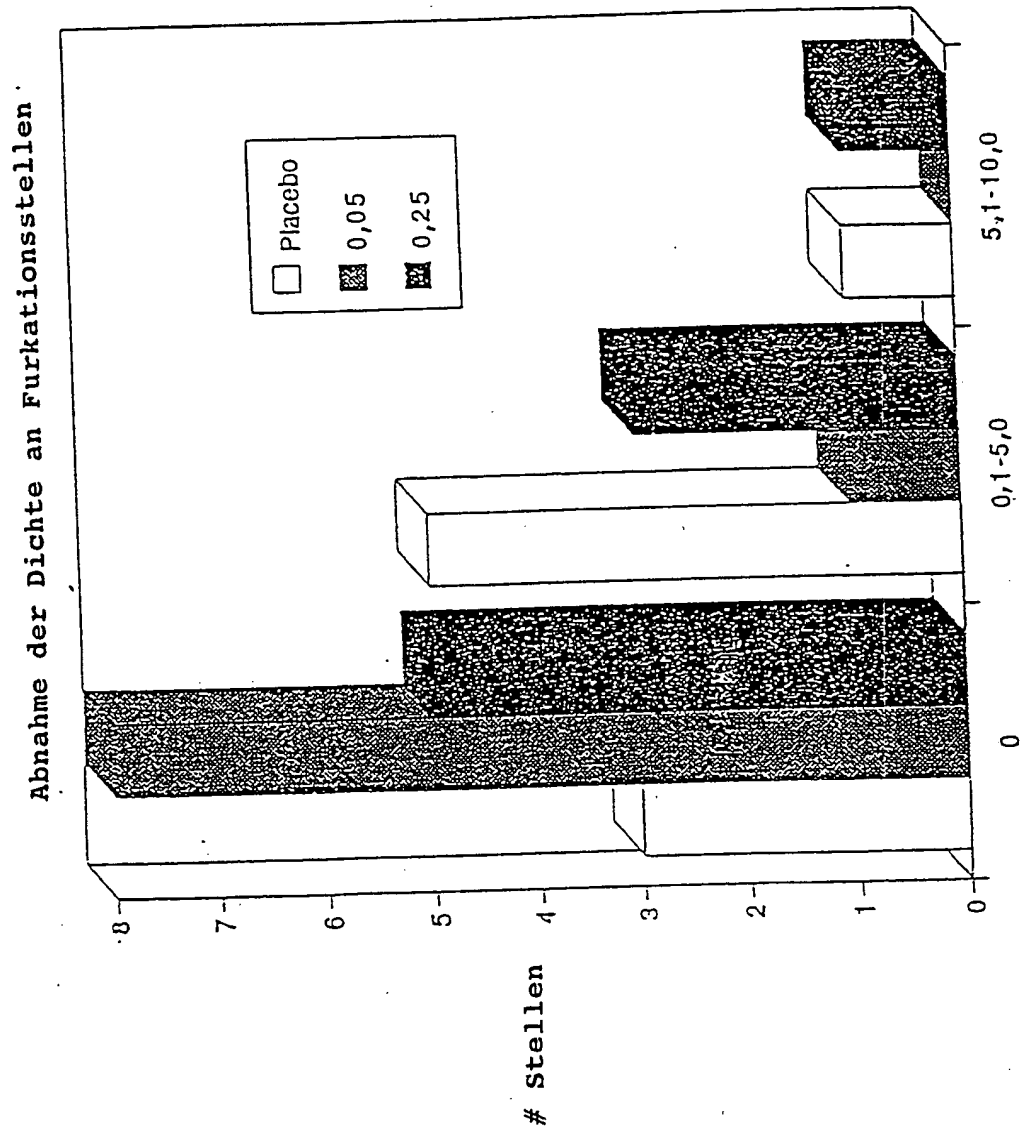
CADIA-Einheiten

Figur 1

Abnahme der Dichte an interproximalen Stellen



Figur 2



Figur 3

